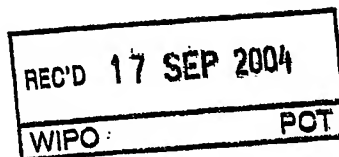


P4 L2

PCT/CZ2004/000050
24.08.2004

ČESKÁ REPUBLIKA

ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ



potvrzuje, že
PLIVA-LACHEMA a.s., Brno, CZ

podal(i) dne 26.8.2003

příhlášku vynálezu značky spisu PV 2003-2305

a že připojené přílohy se shodují úplně
s původně podanými přílohami této přihlášky.

Eva Schneiderová

Za předsedu: Ing. Eva Schneiderová



V Praze 004



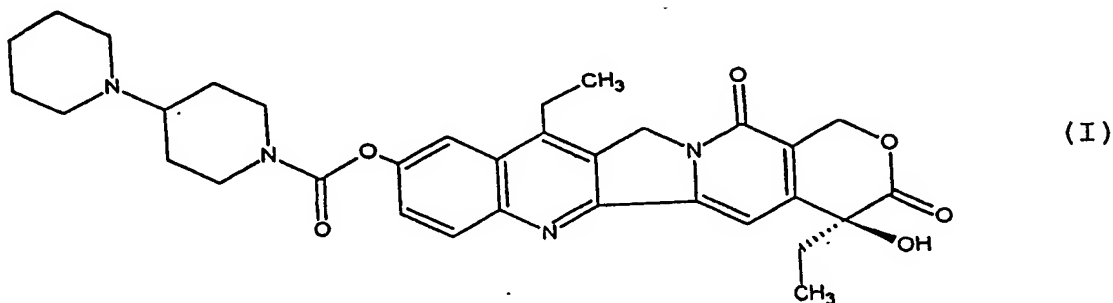
**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

181602/KB

Způsob výroby 7-ethyl-10-[4-(1-piperidino)-1-piperidino]-karbonyloxykamptothecinu

Oblast techniky

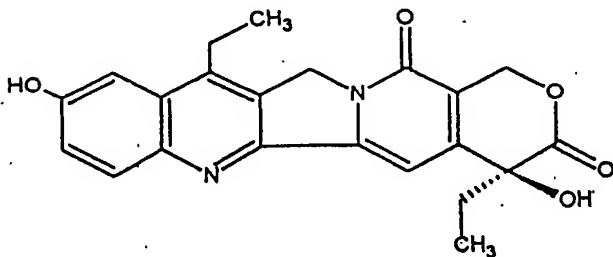
Vynález se týká způsobu výroby 7-ethyl-10-[4-(1-piperidino)-1-piperidino]-karbonyloxykamptothecinu vzorce I



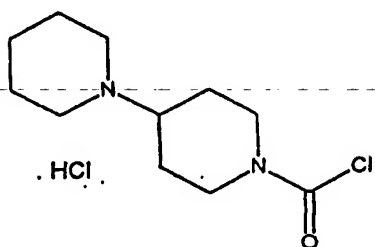
7-Ethyl-10-[4-(1-piperidino)-1-piperidino]-karbonyloxykamptothecin, zkráceně uváděný jako irinotekan-báze, se používá k výrobě cytostaticky účinného trihydrátu irinotekan-hydrochloridu, který se používá v rámci léčení rakoviny plic a konečníku a který je inhibitorem topoizomerázy.

Dosavadní stav techniky

7-Ethyl-10-[4-(1-piperidino)-1-piperidino]-karbonyloxykamptothecin byl až dosud připravován kondenzací 7-ethyl-10-hydroxykamptothecinu vzorce



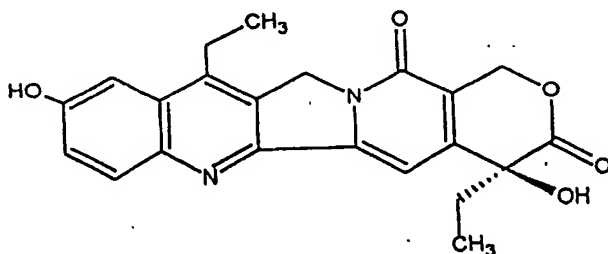
s 1-chlorkarbonyl-4-piperidinopiperidin-hydrochloridem vzorce



v pyridinu při teplotě místnosti. Tento způsob přípravy byl popsán v patentu US 4 604 463. Nevýhodou tohoto způsobu výroby irinotekan-báze je, že při kondenzaci vznikají barevné nečistoty, které se po reakci musí odstranit adsorpcí na sloupci silikagelu a následnou rekrystalizací z ethanolu. V těchto čistících stupních dochází ke značným ztrátám finálního produktu a tak se výtěžek tohoto způsobu pohybuje okolo 64 %. Navíc se musí provést oddestilování pyridinu, extrakce chloroformové vrstvy roztokem uhličitanu sodného a roztokem chloridu sodného a sušení chloroformové vrstvy síranem hořečnatým. Je proto hledán způsob výroby irinotekan-báze, který by neměl výše uvedené nedostatky. Tohoto cíle je dosaženo způsobem podle vynálezu.

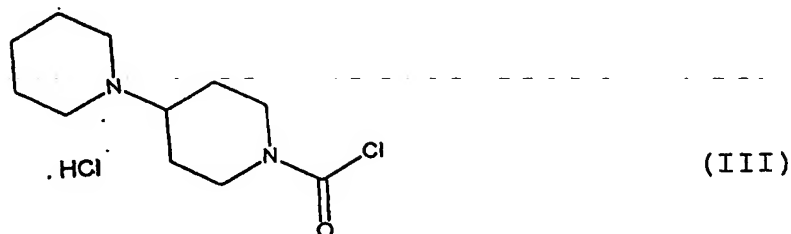
Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu je způsob výroby 7-ethyl-10-[4-(1-piperidino)-1-piperidino]-karbonyloxykamptothecinu vzorce I, jehož podstata spočívá v tom, že se 7-ethyl-10-hydroxykamptothecin vzorce II



(II)

kondenzuje s 1-chlorkarbonyl-4-piperidinopiperidin-hydrochloridem vzorce III



v polárním aprotickém rozpouštědle, například v acetonitrilu, a v přítomnosti 4-dimethylaminopyridinu. Kondenzace probíhá v suspenzi, přičemž v polárním aprotickém rozpouštědle je rozpuštěn jen 4-dimethylaminopyridin, zatímco 7-ethyl-10-hydroxykamptothecin a 1-chlorkarbonyl-4-piperidinopiperidin-hydrochlorid zůstávají v polárním aprotickém rozpouštědle nerozpuštěny. 1-Chlorkarbonyl-4-piperidinopiperidin-hydrochlorid se při kondenzaci výhodně používá v množství 1,3 až 3 mol, výhodněji v množství 1,6 až 1,9 mol, na 1 mol 7-ethyl-10-hydroxykamptothecinu. 4-Dimethylaminopyridin se při kondenzaci výhodně používá v množství 1,5 až 4 mol, výhodněji v množství 1,8 až 2,2 mol, na 1 mol 7-ethyl-10-hydroxykamptothecinu. Polární aprotické rozpouštědlo se při kondenzaci výhodně používá v množství 400 až 600 mol, výhodněji v množství 430 až 460 mol, na 1 mol 7-ethyl-10-hydroxykamptothecinu. Teplota, při které se kondenzace provádí, se výhodně pohybuje od 70 do 80 °C, výhodněji činí 73 až 77 °C.

Po ukončení kondenzace se přítomné balastní látky, tvořené například 4-dimethylaminopyridinem, 4-piperidinopiperidinem a močovinou, odstraní promytím získané irinotekan-báze polárním aprotickým rozpouštědlem, zejména acetonitrilem. Výtěžek kondenzace je minimálně roven 94 % a obsah irinotekan-báze v získaném produktu, stanovený vysokovýkonnou kapalinovou chromatografií, je minimálně roven 98 %.

Hlavní výhodou způsobu podle vynálezu je, že při něm dochází pouze k nepatrným ztrátám finálního produktu při

zpracování reakční směsi po kondenzaci a že při kondenzaci nevznikají barevné balastní sloučeniny.

Příklady provedení vynálezu

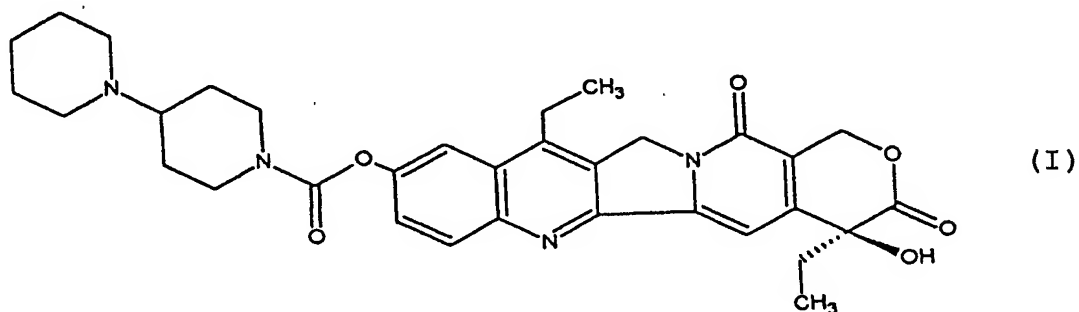
Příklad 1

Do kádinky umístěné v ultrazvukové lázni se předloží 10 g (0,0247 mol) 7-ethyl-10-hydroxykamptothecinu a 99 ml acetonitrilu. Suspenze se míchá v ultrazvukové lázni dokud není zhomogenizována. Potom se suspenze kvantitativně převede do tříhrdlé Kellerovy baňky opatřené mechanickým míchadlem, teploměrem a zpětným chladičem. Do prázdné kádinky se opětovně předloží 6,2 g krystalického 4-dimethylaminopyridinu (0,0502 mol) a 40 ml acetonitrilu. Směs se míchá až do okamžiku, kdy dojde k rozpuštění krystalického podílu. Potom se získaný roztok kvantitativně přidá k suspenzi 7-ethyl-10-hydroxykamptothecinu. Do prázdné kádinky se se potom předloží 13,6 g (0,0434 mol) 1-chlorkarbonyl-4-piperidinopiperidin-hydrochloridu a 79 ml acetonitrilu. Suspenze se míchá v ultrazvukové lázni dokud nedojde k její homogenizaci. Tato suspenze se kvantitativně převede do tříhrdlé Kellerovy baňky obsahující 7-ethyl-10-hydroxykamptothecin a 4-dimethylaminopyridin v acetonitrilu a do baňky se přidá ještě 382 ml acetonitrilu. Získaná reakční suspenze se v Kellerově baňce míchá po dobu 5 hodin při teplotě 75 °C. Po dvou hodinách světle žlutá suspenze ještě více zhoustne a přechází na kávově bílou suspenzi, což je ukazatelem správného průběhu reakce. Po 5 hodinách reakce se suspenze ochladí na teplotu 18 až 20 °C a zfiltruje a filtrační koláč se promyje 300 ml acetonitrilu. Po odsátí acetonitrilu se 7-ethyl-10-[4-(1-piperidino)-1-piperidino] karbonyloxykamptothecin převede do sušárny, kde se suší při teplotě 60 až 65 °C do konstantní hmotnosti. Získá se 14,1 g 7-ethyl-10-[4-(1-piperidino)-1-piperidino]-karbonyloxykamptothecinu (výtěžek 94,3 %). Obsah 7-ethyl-10-[4-(1-piperidino)-1-piperidino]-karbonyl-

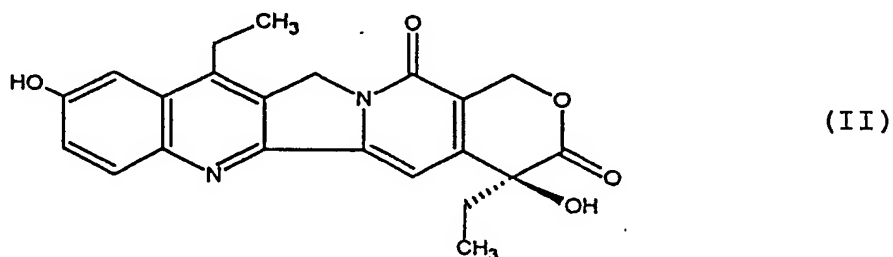
oxykamptothecinu v získaném produktu, stanovený vysokovýkonnou kapalinovou chromatografií, činí 98,9 %.

PATENTOVÉ NÁROKY

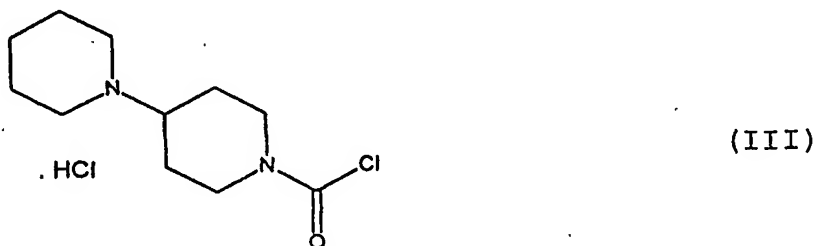
1. Způsob výroby 7-ethyl-10-[4-(1-piperidino)-1-piperidino]-karbonyloxykamptothecinu vzorce I



v y z n a č e n ý t í m, že se 7-ethyl-10-hydroxykamptothecin vzorce II



kondenzuje s 1-chlorkarbonyl-4-piperidinopiperidin-hydrochloridem vzorce III



v polárním aprotickém rozpouštědle, například v acetonitrilu, v přítomnosti 4-dimethylaminopyridinu.

2. Způsob podle nároku 1, v y z n a č e n ý t í m, že se 1-chlorkarbonyl-4-piperidinopiperidin-hydrochlorid použije v množství 1,3 až 3 mol, výhodně v množství 1,6 až 1,9 mol, na 1 mol 7-ethyl-10-hydroxykamptothecinu.

3. Způsob podle některého z předcházejících nároků, v y z n a č e n ý t í m, že se 4-dimethylaminopyridin použije v množství 1,5 až 4 mol, výhodně v množství 1,8 až 2,2 mol, na 1 mol 7-ethyl-10-hydroxykamptothecinu.

4. Způsob podle některého z předcházejících nároků, v y z n a č e n ý t í m, že se polární aprotické rozpouštědlo použije v množství 400 až 600 mol, výhodně v množství 430 až 460 mol, na 1 mol 7-ethyl-10-hydroxykamptothecinu.

5. Způsob podle některého z předcházejících nároků, v y z n a č e n ý t í m, že se kondenzace provádí při teplotě 70 až 80 °C, výhodně při teplotě 73 až 77 °C.

Zastupuje:

Anotace

Název vynálezu: Způsob výroby 7-ethyl-10-[4-(1-piperidino)-
-1-piperidino] -karbonyloxykamptothecinu

Způsob výroby 7-ethyl-10-[4-(1-piperidino)-1-piperidino] -
karbonyloxykamptothecinu kondenzací 7-ethyl-10-hydroxykampto-
thecinu s 1-chlorkarbonyl-4-piperidinopiperidin-hydrochloridem
v polárním aprotickém rozpouštědle v přítomnosti
4-dimethylaminopyridinu.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.